



ESTUDO PROPÕE UMA TERAPIA COMBINADA PARA GLIOBLASTOMA

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carolina Fittipaldi
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RJ



Roberto Abramoff
Oncologista Clínico
CPO - Oncoclínicas SP



Fabiana Viola
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RS

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Daniele Ferreira Neves
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RJ



Mirela Souto Brito
Oncologista Clínica
NOB | Oncoclínicas BA

ESTUDO PROPÕE UMA TERAPIA COMBINADA PARA GLIOBLASTOMA

O dianidrogallactitol conseguiu superar os mecanismos de resistência à temozolomida nesse tipo de tumor cerebral

Tumor primário agressivo e que acomete o sistema nervoso central, o glioblastoma (GBM) tem em sua resistência à quimioterapia um dos principais obstáculos no tratamento desse tipo de câncer. Identificar e superar os mecanismos de resistência à terapia é fundamental para desenvolver novas abordagens terapêuticas para pacientes com GBM. Uma alternativa pode ser a combinação de temozolomida, tratamento de primeira linha para esses pacientes, e dianidrogallactitol, medicamento que está sendo testado em ensaios clínicos e já aprovado para o tratamento de outros tumores. É o que propõe um artigo publicado na revista *Molecular Cancer Therapeutics*, uma publicação da American Association for Cancer Research.

Hoje, a abordagem dos GBM é feita inicialmente com cirurgia e complementação com radioterapia e quimioterapia, mas ainda com

efeitos limitados, conforme comenta Daniele Ferreira Neves, oncologista clínica do Grupo Oncoclínicas, Unidade Ipanema. “A técnica cirúrgica foi aprimorada e a tecnologia da radioterapia também, porém a quimioterapia ainda é limitada e não há grandes novidades apresentadas nos últimos 15 anos, quando a temozolomida foi lançada”, explica a médica. O problema que a associação com o dianidrogallactitol busca resolver é a resistência que o paciente desenvolve ao quimioterápico temozolomida. Em quase metade dos pacientes, esses tumores tornam-se resistentes ao medicamento e o GBM continua a crescer mesmo durante o tratamento.

“Existe um amplo espectro de resistência das células tumorais às terapias atualmente disponíveis, envolvendo diferentes mecanismos, como resistência à apoptose, efluxo de drogas

e indução de reparo de DNA. Sabe-se que pacientes com alta expressão de MGMT cursam com resistência à temozolamida”, comenta a oncologista clínica Mirela Souto Brito, do Núcleo de Oncologia da Bahia — Grupo Oncoclínicas, acrescentando que outro meio de reparo das células tumorais é através do mecanismo de reparo do DNA (*mismatch repair*), em que as células tumorais acumulam mutações que as tornam resistentes.

O que o estudo fez, explica Daniele, é mostrar os ganhos da combinação dos dois fármacos no tratamento desses tumores. “O estudo especula e prova (in vitro) que os medicamentos usados em conjunto podem sinergicamente reduzir a proliferação de células tumorais, o que também reduz a possibilidade de aparecimento de resistência. O benefício acontece tanto em GBM com metilação de MGMT como em GBM sem a metilação.”

Embora a descoberta seja animadora, as oncologistas destacam ainda um longo caminho para a inclusão dessa nova abordagem no tratamento dos GBM. “É um estudo anterior à fase 1 e precisa ser amadurecido em todas as fases de estudo clínico para chegar até nossa prática. Caso o resultado se confirme na fase clínica, aí sim esse fármaco pode mudar o

curso da doença, já que o paciente voltaria a ter resposta terapêutica com uso de novo da temozolamida”, comenta Daniele. A imaturidade dos dados também é pontuada por Mirela: “Apesar dos resultados promissores, os dados ainda são imaturos para que essa estratégia seja incorporada rotineiramente no manejo de pacientes com GBM, e novos estudos precisam ser conduzidos para estabelecer o real benefício do fármaco nessa população”.

No Brasil, há mais de uma década já se usa a temozolamida, mas o dianidrogallactitol, ou VAL-083, ainda não está disponível porque os estudos clínicos estão em andamento com o fármaco isolado ou em concomitância com radioterapia.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Dianhydrogalactitol Overcomes Multiple Temozolomide Resistance Mechanisms in Glioblastoma. Jiménez-Alcázar M et al. Mol Cancer Ther. 2021 Apr 12.

<https://mct.aacrjournals.org/content/early/2021/04/28/1535-7163.MCT-20-0319>



EXPEDIENTE

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho
Mariana Lenharo
Martha San Juan França

Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo
Débora Castro Giraldi
Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva
Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE

Veja a seguir o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:

Marcador terapêutico em glioma - BRD4: Um novo alvo terapêutico prospectivo para o glioma

O trabalho conclui que o BRD4 é um regulador transcricional e epigenético que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do glioma. Os autores observaram que inibidores de BRD4 atuam no comportamento maligno das células de glioma, resultando no direcionamento terapêutico eficaz desses tumores.

Yang H, Wei L, Xun Y, Yang A, You H. BRD4: An emerging prospective therapeutic target in glioma. *Mol Ther Oncolytics*. 2021 Mar 5;21:1-14.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2372-7705%2821%2900037-1>



Tratamento sistêmico - Tratamento bem-sucedido de um paciente adulto com glioma difuso da linha média empregando olaparibe combinado com bevacizumabe

Neste estudo relata-se pela primeira vez um paciente adulto com glioma difuso da linha média beneficiando-se de olaparibe combinado com bevacizumabe, tendo alcançado remissão completa. **Com isso, essa terapia combinada, que tem sido usada com sucesso no câncer de ovário, se mostra um tratamento promissor para pacientes com glioma difuso da linha média.**

Wang Y, Xu J, Luo N, Qi C, Tao R. Successful treatment of an adult patient with diffuse midline glioma employing olaparib combined with bevacizumab. *Invest New Drugs*. 2021 Apr 13.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-021-01116-3>



Glioblastoma - A progesterona modula funções mitocondriais em células humanas de glioblastoma

Neste trabalho, os autores partem da premissa de que o câncer é uma doença metabólica, sendo que as mitocôndrias são sexualmente dimórficas, e a progesterona (P4) desempenha um papel-chave regulador nas funções mitocondriais. Com isso, investigam o efeito de P4 nas funções mitocondriais em três linhas de células de glioblastoma multiforme (GBM). Em estudos de dose-resposta e tempo-resposta, as células de GBM foram expostas a diferentes concentrações de P4. O tratamento com P4 alterou os níveis de respiração basal, respiração máxima, consumo de oxigênio não mitocondrial, produção de ATP e vazamento de prótons. **Os dados do estudo mostram que a dose elevada de P4 exerce um efeito inibitório na respiração mitocondrial e na glicólise em células de GBM.** Esses efeitos levariam à diminuição do tamanho do tumor e da taxa de crescimento, representando assim um tratamento com potencial para controlar a disseminação de GBM.

Atif F, Yousuf S, Espinosa-Garcia C, Stein DG. Progesterone Modulates Mitochondrial Functions in Human Glioblastoma Cells. *Mol Neurobiol*. 2021 Apr 13.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-021-02382-1>



Marcador em glioma - ADPRH é um biomarcador relacionado ao prognóstico e se correlaciona com infiltrados imunológicos em glioma de baixo grau

O ADP-ribosilarginina hidrolase (ADPRH) tem o potencial de ser um biomarcador relacionado a prognóstico e se correlaciona com infiltrados imunológicos em glioma de baixo grau. Esta é a conclusão deste estudo que buscou uma evidência inédita nesse perfil específico de tumor para uma função já sabida de ADPRH como modulador das funções das células T CD8 positivas envolvidas no papel de carcinogênese.

Zhang C, Wang L, Liu H, Deng G, Xu P, Tan Y, et al. ADPRH is a prognosis-related biomarker and correlates with immune infiltrates in low grade glioma. *J Cancer*. 2021 Mar 15;12(10):2912-20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040889/pdf/jcav12p2912.pdf>



PET em SNC - Acurácia diagnóstica e impacto clínico de [18 F]FET PET em tumores do SNC na infância

A adição de PET usando [18F]FET à ressonância magnética ajudou a discriminar lesões tumorais de lesões não tumorais neste estudo com 169 pacientes, a maior coorte consecutiva de pacientes pediátricos com tumor do sistema nervoso central (SNC) já realizada. **Nesse trabalho, adicionar a PET com [18F]FET à ressonância magnética impactou o manejo clínico em 8% de todas as varreduras (n = 151) e em 33% das varreduras com difícil tomada de decisão apenas por ressonância magnética (n = 30).**

Marnier L, Lundemann M, Sehested A, Nysom K, Borgwardt L, Mathiasen R, et al. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of [18F]FET PET in Childhood CNS tumors. *Neuro Oncol*. 2021 Apr 17;noab096.

<https://bit.ly/34U9AfA>



Meningioma - MPscore: uma nova pontuação preditiva e prognóstica para meningioma progressivo

Meningioma é o tumor mais comum no sistema nervoso central (SNC). Embora a maioria dos casos de meningioma seja benigna (grau I da OMS) e curável por ressecção cirúrgica, alguns apresentam desafios quanto ao diagnóstico e ao tratamento por conta da heterogeneidade dessa doença. Nesse cenário, os autores realizaram uma análise de agrupamento para apontar as características progressivas da doença e elaborar uma pontuação de progressão de meningioma para prever o risco de recorrência. **A conclusão é que há quatro subtipos biologicamente distintos em meningioma, e o MPscore, adotado no estudo, é potencialmente útil na previsão do risco de recorrência e resposta à estratificação do tratamento para cada tipo.**

Liu F, Qian J, Ma C. MPscore: A Novel Predictive and Prognostic Scoring for Progressive Meningioma. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 5;13(5):1113.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961759/pdf/cancers-13-01113.pdf>



Gliomas pediátricos - Panorama de imunidade tumoral de gliomas pediátricos de alto grau

Na última década, um progresso notável foi feito no sentido de elucidar a origem e o panorama genômico dos tumores cerebrais de alto grau na infância. Tornou-se evidente que os gliomas de alto grau pediátricos diferem daqueles dos adultos em relação a vários aspectos de definição, incluindo: número de cópias de DNA, perfis de expressão gênica, localizações de tumor no sistema nervoso central e alterações genéticas, como mutações somáticas de histonas. Apesar desses avanços, os ensaios clínicos para crianças com glioma têm sido historicamente baseados em regimes para adultos que são ineficazes para estas e não levam em consideração as diferenças biológicas fundamentais entre crianças e adultos. **Nesse contexto, os autores desta revisão exploram o panorama de genética e epigenética dos gliomas de alto grau pediátricos e como isso conduz à criação de subgrupos específicos de tumor com resultados de sobrevivência significativos. Além disso, discutem os esforços terapêuticos emergentes com o objetivo de explorar as funções imunológicas desses tumores.**

Ross JL, Vega JV, Plant A, MacDonald TJ, Becher OJ, Hambardzumyan D. Tumor immune landscape of paediatric high-grade gliomas. *Brain*. 2021 Apr 15;awab155.

<https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awab155/6226390?redirectedFrom=fulltext>



Imunoterapia para glioblastoma - Panorama de imunidade tumoral de gliomas pediátricos de alto grau

O glioblastoma (GBM) apresenta entre seus fenótipos uma resposta imune excessiva, semelhante a de outros distúrbios neurológicos. Compreender os mecanismos celulares e moleculares relacionados com essa resposta imune é uma prioridade de tratamento. Evidências epidemiológicas apoiam uma diferença de sexo no GBM, com prevalência aumentada em homens. Diferenças de sexo também foram identificadas na resposta imune e, nessa pequena revisão, os autores ressaltam os potenciais mecanismos celulares e moleculares específicos do sexo que fundamentam o crescimento do GBM e a resposta a imunoterapias. **Concluem que essas diferenças de sexo oferecem uma oportunidade para entender a patogênese do GBM e se estender para outros tumores e distúrbios neurológicos, sendo assim um caminho promissor para o desenvolvimento de terapias de próxima geração.**

Lee J, Kay K, Troike K, Ahluwalia MS, Lathia JD. Sex Differences in Glioblastoma Immunotherapy Response. *Neuromolecular Med.* 2021 Apr 17.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12017-021-08659-x>



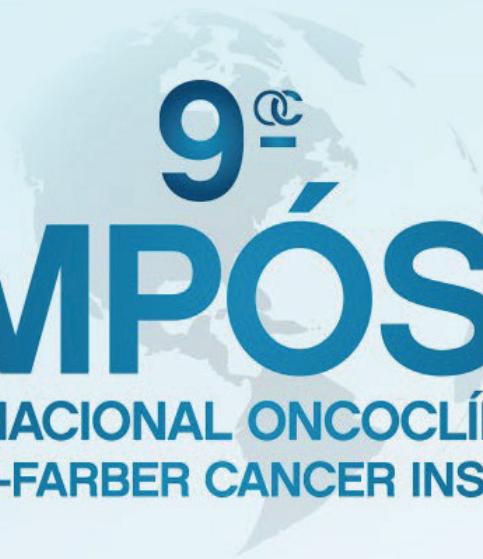
Glioma - Polimorfismos do gene KRAS estão associados ao risco de glioma: um estudo de caso-controle de dois centros

Este é um estudo de caso-controle de dois centros que investigou se os polimorfismos do gene KRAS predispõem os indivíduos a gliomas. Participaram da análise 248 controles saudáveis e 191 pacientes com glioma. O trabalho mostra que indivíduos com genótipo KRAS rs7312175 GA eram mais propensos a desenvolver glioma do que aqueles com genótipo GG. Na análise estratificada de idade, sexo, subtipos e estágios clínicos, os portadores de rs7312175 GA eram mais propensos a desenvolver glioma nos seguintes subgrupos: crianças com menos de 60 meses, tumores derivados de tumores astrocíticos e estágio clínico I. **A conclusão é que o polimorfismo rs7312175 GA no gene KRAS foi associado com aumento da suscetibilidade ao glioma.** Os autores ressaltam que uma investigação mais aprofundada é necessária para confirmar esses achados e para melhor elucidar as vias biológicas envolvidas.

Guan Q, Yuan L, Lin A, Lin H, Huang X, Ruan J, Zhuo Z. KRAS gene polymorphisms are associated with the risk of glioma: a two-center case-control study. *Transl Pediatr.* 2021 Mar;10(3):579-86.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039792/pdf/tp-10-03-579.pdf>





9^o
SIMPÓSIO
INTERNACIONAL ONCOCLÍNICAS
E DANA-FARBER CANCER INSTITUTE

29 E 30 DE OUTUBRO DE 2021

SAIBA MAIS: simposiooc.com.br

Realização:



Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari - CRM-MG 26609

 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLÍNICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO *OC JOURNAL*,
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



www.grupooncoclinicas.com/ocjournal



www.simposiooc.com.br

**Acesse também por meio do QR Code.*



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar - Itaim Bibi - São Paulo - SP
CEP: 04543-906 - Tel.: 11 2678-7474